

明 細 書

N-アシルヒドラゾンのアリル化方法

技術分野

[0001] 本発明は、高い立体選択性をもって目的物を得ることが出来る、エナンチオ選択的にアリル化されたN-アシルヒドラジンの製造方法に関する。得られた化合物は、窒素-窒素結合を切断後、種々の官能基置換により α -アミノ酸誘導体へと誘導することが出来る。

背景技術

[0002] α -イミノエステルへのアリル化反応は、得られる生成物の様々な官能基変換が可能であるために、種々の α -アミノ酸誘導体を提供する有用な合成反応の一つである。しかしながら、エナンチオ選択的なアリル化反応の成功例は極めて少ない。

Lectkaら、Jørgensenらは、BINAP類と銅塩を組み合わせで調製される触媒が、窒素上がp-トルエンスルホニル基で保護された α -イミノエステルのアリルシラン及びアリルスズをアリル化剤として用いるエナンチオ選択的なアリル化反応において、それぞれ収率85%、90%ee及び収率91%、83%eeと、有効に機能することを報告している（非特許文献1、非特許文献2）。

一方、一般にN-アシルヒドラゾンは、取り扱いの容易なイミン等価体として有機合成上価値のある化合物である。そこで、本発明者らは、先に、水を反応媒体として用いる有機合成反応の開発において、水の存在下では容易に加水分解される α -イミノエステルの代わりに α -ヒドラゾノエステルを用いるアリル化反応が、フッ化亜鉛のキラルジアミン錯体によって効果的に促進されることを明らかにし、エナンチオ選択的なイミン類へのアリル化反応を水系溶媒中で初めて実現した（収率85%、90%ee；非特許文献3）。更に、同じく本発明者らは、銅塩とキラルジアミンからなる錯体が、 α -イミノエステルのアリル化反応において有効に機能することを見出し、報告している（非特許文献4）。

[0003] 非特許文献1:T. Lectka et al., J. Org. Chem., 1999, Vol.64, pp2168-2169.

非特許文献2:K.A. Jørgensen et al., J. Org. Chem., 1999, vol.64, pp4844-4849.

非特許文献3:T. Hamada et al, Angew. Chem. Int. Ed., 2003, Vol.42, 3927-3930.

非特許文献4:Y. Nakamura et al. Org. Lett., 2003, Vol.5, 2481, unpublished results.

発明の開示

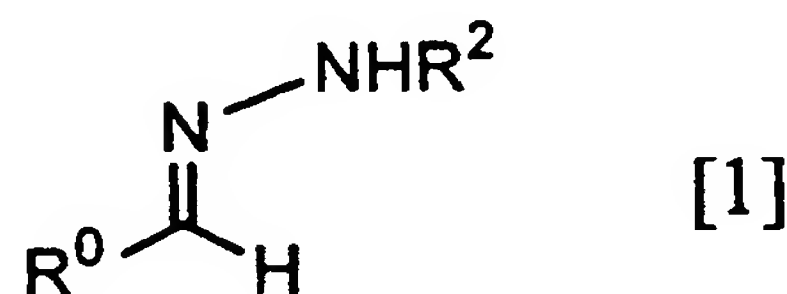
発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、エナンチオ選択的にアリル化されたN-アシルヒドラジンが効率的に得られる、新規なN-アシルヒドラゾンのアリル化方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明は、一般式[1]

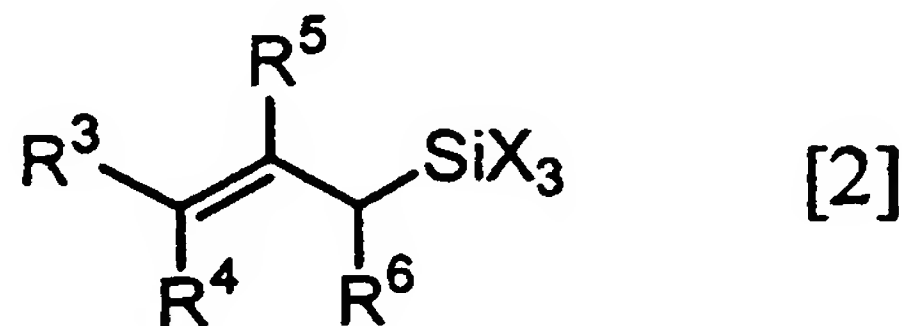
[化1]



[式中、R⁰は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基又は-COOR¹(但し、R¹は炭化水素基を表す。)を表し、R²はアシル基を表す。]

で示されるN-アシルヒドラゾンと、一般式[2]

[化2]

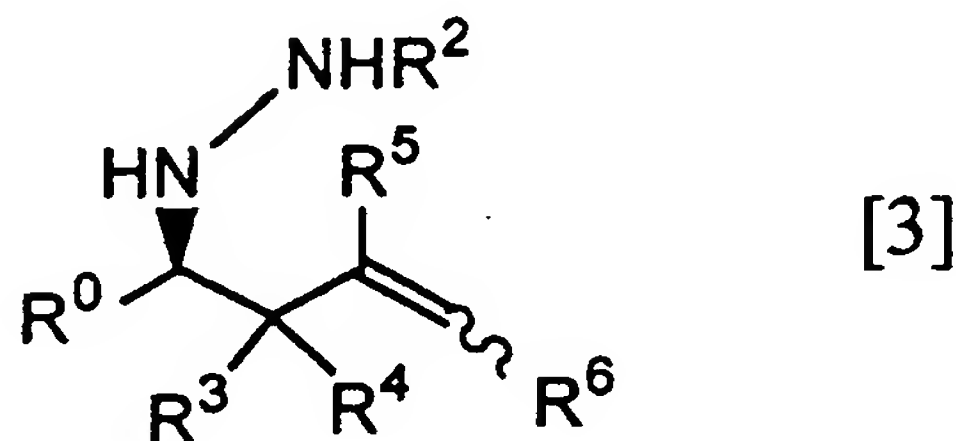


(式中、R³及びR⁴は共に水素原子を表すか、或いは何れか一方は水素原子を表し、他方は炭化水素基を表す。R⁵及びR⁶はそれぞれ独立して水素原子又は炭化水素基を表す。また、R⁴とR⁶とでアルキレン環又は複素環を形成していてもよい。3個のXは、その何れもが塩素原子又は臭素原子を表すか、又は3個の内の2つが塩素原子

又は臭素原子を表し、残りの1つがアルキル基を表す。)

で示されるアリル化試薬とを、キラルホスフィンオキシド類の存在下で反応させることを特徴とする、一般式[3]

[173]



(式中、 R^0 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記と同じ。)

で示される、エナンチオ選択的にアリル化されたN-アシルヒドラジンの製造方法に関する。

[0006] 上記一般式[1]及び[3]において、 R^0 で表される置換基を有していてもよい炭化水素基の炭化水素基、及び R^0 で表される $-COOR^1$ において R^1 で表される炭化水素基、並びに上記一般式[2]及び[3]において R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 で表される炭化水素基としては、飽和或いは不飽和の脂肪族炭化水素基及び芳香族炭化水素基が挙げられ、具体例としては、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基等が挙げられる。

[0007] アルキル基としては、例えば、炭素数が1〜20、好ましくは1〜10、より好ましくは1〜6の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、より具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

また、シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3〜30、好ましくは3〜20、より好ましくは3〜10の単環、多環又は縮合環式のシクロアルキル基が挙げられ、より具体的には、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

アルケニル基としては、例えば、前記した炭素数2以上のアルキル基に1個以上の二重結合を有するものが挙げられ、より具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペ

ニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基、2-ペンテニル基、2-ヘキセニル基等が挙げられる。

シクロアルケニル基としては、前記したシクロアルキル基に1個以上の二重結合を有するものが挙げられ、より具体的には、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、例えば、前記した炭素数2以上のアルキル基に1個以上の三重結合を有するものが挙げられ、より具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基等が挙げられる。

アラルキル基としては、例えば、炭素数7-30、好ましくは7-20、より好ましくは7-15の単環、多環又は縮合環式のアラルキル基が挙げられ、より具体的には、例えば、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。

アリール基としては、例えば、炭素数6-30、好ましくは6-20、より好ましくは6-14の単環、多環又は縮合環式の芳香族炭化水素基が挙げられ、より具体的には、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基、メチルナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ビフェニル基等が挙げられる。

[0008] 上記一般式[1]及び[3]において、 R^0 で表される置換基を有していてもよい複素環基の複素環基としては、環中に少なくとも1個以上の窒素原子、酸素原子又は/及び硫黄原子を有し、1個の環の大きさが5-20員、好ましくは5-10員、より好ましくは5-7員であって、シクロアルキル基、シクロアルケニル基又はアリール基などの炭素環式基と縮合していてもよい飽和又は不飽和の単環、多環又は縮合環式のものが挙げられ、具体例としては、例えば、ピリジル基、チエニル基、フェニルチエニル基、チアゾリル基、フリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、ピロリル基、モルホリノ基、イミダゾリル基、インドリル基、キノリル基、ピリミジニル基等が挙げられる。

上記一般式[1]及び[3]において、 R^0 で表される置換基を有していてもよい炭化水素基及び置換基を有していてもよい複素環基の置換基としては、本発明に係る不斉アリル化反応に支障を来さない置換基であればどのような置換基でも良いが、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基

、アラルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシ基、エステル基、ニトロ基、エーテル基、アミド基、シアノ基、シリル基等が挙げられる。

[0009] 上記一般式[1]及び[3]において、 R^2 で表されるアシル基としては、例えば、ベンゾイル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられるが、ベンゾイル基がより好ましい。

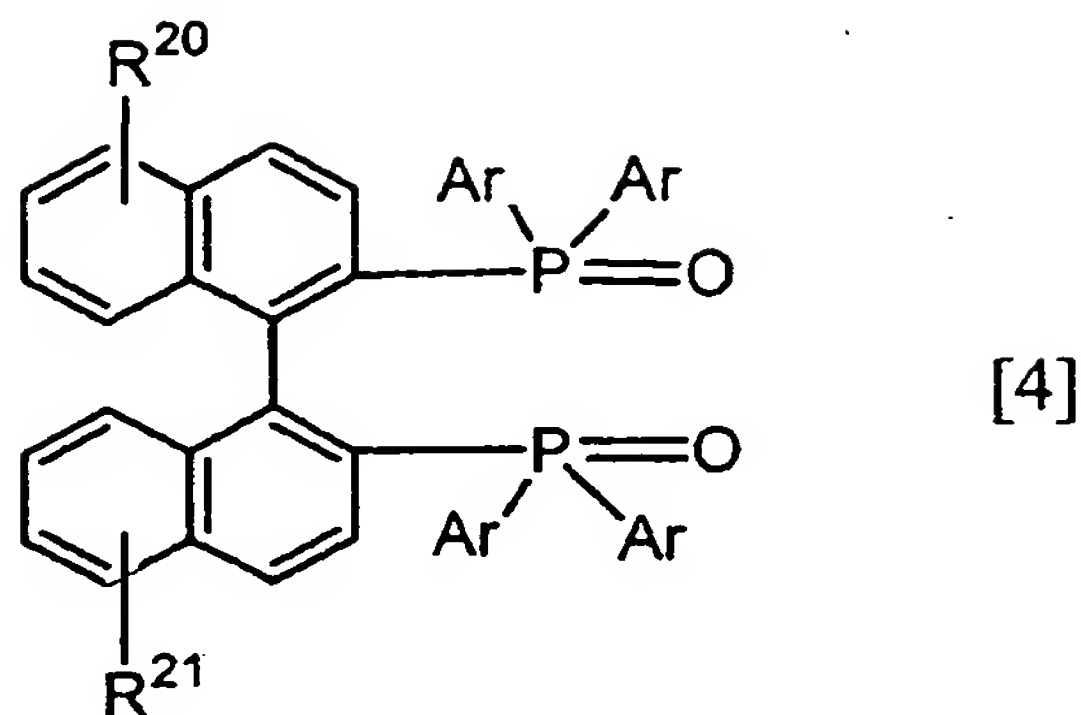
上記一般式[2]及び[3]において、 R^4 と R^6 とでアルキレン環を形成している場合のアルキレン環としては、例えば、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等が挙げられる。

また、 R^4 と R^6 とで複素環を形成している場合の複素環としては、例えば、上記 R^0 で表される置換基を有していてもよい複素環基の複素環と同様のものが挙げられる。

[0010] 上記一般式[2]において、3個のXは、その何れもが塩素原子又は臭素原子を表すか、又は3個の内の2つが塩素原子又は臭素原子を表し、残りの1つがアルキル基を表すが、残りの1つがアルキル基である場合のアルキル基としては、例えば、炭素数が1〜20、好ましくは1〜10、より好ましくは1〜6の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、より具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

[0011] 本発明で用いられる上記一般式[2]で示されるアリル化試薬の具体例としては、例えば、アリルトリクロロシラン、クロチルトリクロロシラン、メタリルトリクロロシラン、プレニルトリクロロシラン等が挙げられる。

[0012] 本発明で用いられるキラルホスフィンオキシド類としては、例えば、下記一般式[4]
[化4]



(式中、 R^{20} 及び R^{21} はそれぞれナフタレン環上の置換基を示し、 R^{20} 及び R^{21} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルコキシ基又はハロゲン原子を表し、Arはアリール基を表す。)

で示される、(R)-又は(S)-の2, 2'-ビス(ジアリールホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルジオキンド類(以下、BINAPジオキンド類と略す。)が挙げられる。一般式[4]におけるナフタレン環上の置換基 R^{20} 及び R^{21} は、1個であってもよいが、2個以上存在していてもよい。

一般式[4]で示されるBINAPジオキンド類の好ましい例としては、例えば、 R^{20} 及び R^{21} が何れも水素原子であるBINAPジオキンド類が挙げられ、更に、一般式[4]におけるArがフェニル基であるBINAPジオキンド類やArがトリル基であるBINAPジオキンド類が好ましいものとして挙げられる。

BINAPジオキンド類の具体例としては、例えば、一般式[4]において R^{20} 及び R^{21} が何れも水素原子で、Arがフェニル基である(S)-BINAPジオキンド及び(R)-BINAPジオキンド、一般式[4]において R^{20} 及び R^{21} が何れも水素原子で、Arがトリル基である(S)-Tol-BINAPジオキンド及び(R)-Tol-BINAPジオキンド等が挙げられる。なお、Tolはトリル基の略である。

BINAPジオキンド類の使用量は、N-アシルヒドラゾンに対し、通常1当量以上、好ましくは1.5当量以上、より好ましくは2当量乃至それ以上である。

[0013] 本発明で用いられるアリル化試薬の使用量は、N-アシルヒドラゾンに対し、通常1当量以上、好ましくは1.2当量以上、より好ましくは1.5当量乃至それ以上である。

[0014] 本発明の製造法に係る反応は、通常、有機溶媒中で行われる。

反応に用いられる有機溶媒としては、例えばハロゲン化アルキル類等が好ましいものとして挙げられ、中でも塩化メチレンが特に好ましい。

反応温度は、通常 -50°C 以下、好ましくは -60°C 以下、より好ましくは -70°C 以下、更に好ましくは -78°C 前後である。

反応時間は、反応温度や反応に使用するアリル化試薬、キラルホスフィンオキシド等の種類や使用量その他の反応条件等により自ずから異なり、一概には言えないが、通常、数時間～十数時間である。

[0015] 次に、本発明の製造方法についてその概略を述べる

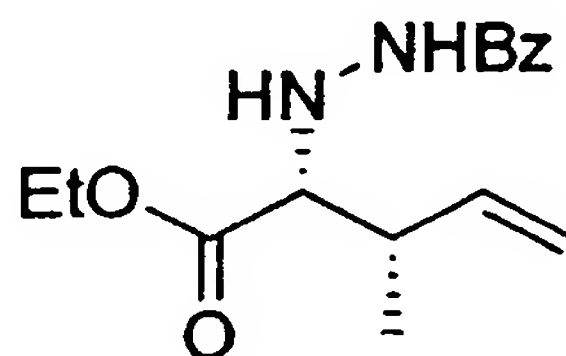
先ず、反応基質であるN-アシルヒドラゾン類とキラルホスフィンオキシド類を溶媒に溶解又は懸濁して所定温度まで冷却し、そこへ攪拌下にアリル化試薬を加えた後、更に所定温度で攪拌を続ける。反応の停止はアミン化合物等の反応停止剤の添加等により行う。反応後は、有機溶媒による抽出、洗浄、乾燥脱水、濃縮、蒸留、各種クロマトグラフィーによる精製、乾燥などの、この分野で通常行われる後処理操作により生成物を単離、精製することが出来る。

[0016] なお、キラルホスフィンオキシド類を用いる本発明の製造法において、キラルホスフィンオキシド類の使用量を低減させる目的で各種の添加剤を併用することも可能である。

そのような添加剤としては、例えばアリル化試薬としてアリルトリクロロシラン、クロチルトリクロロシラン等を用いた場合に当該アリル化試薬のケイ素原子に配位し得る、ホスフィン類、例えば、トリn-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルメチルホスフィン等のトリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン、アルキルジアリールホスフィン等が具体例として挙げられる。

[0017] 本発明の製造法により得られる、下式

[化5]

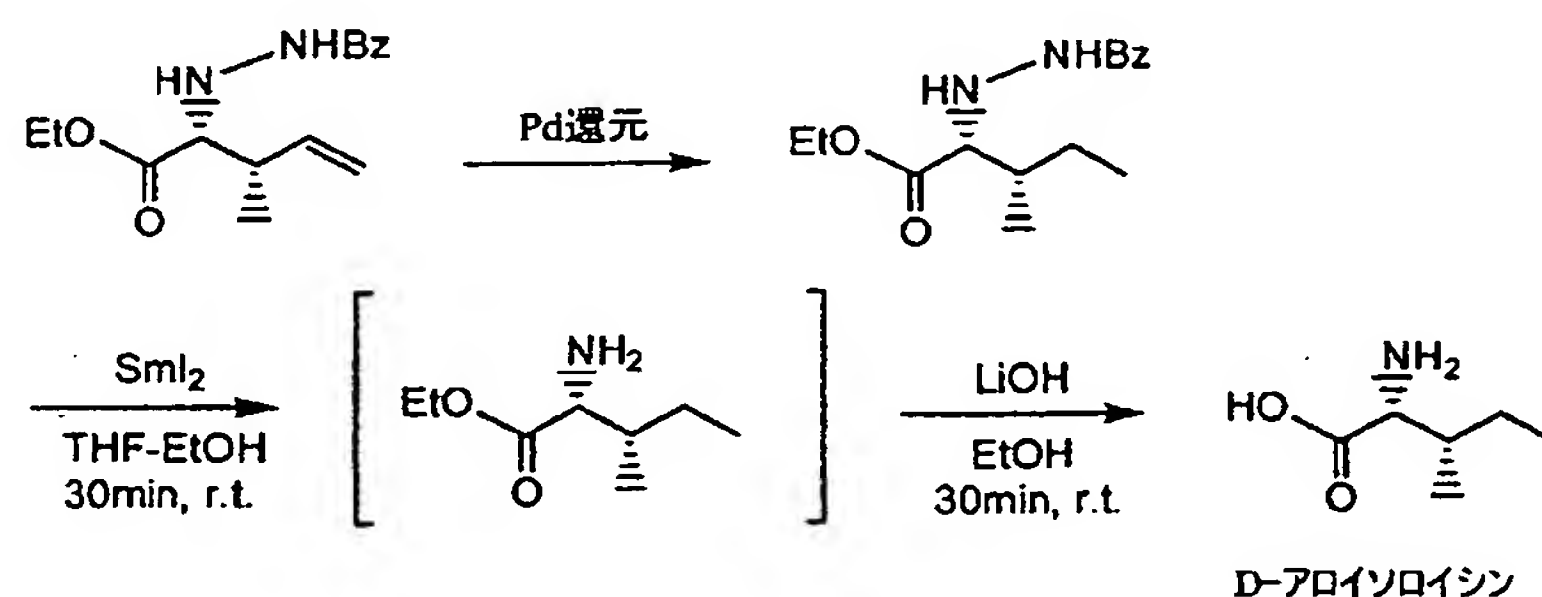


(式中、Etはエチル基、Bzはベンゾイル基をそれぞれ表す。)

で示される(2R, 3S)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3-メチル-4-ペンテノエートは、比較的入手が困難なD-アロイソロイシンの前駆体となる。

上記前駆体を用いたD-アロイソロイシンの合成法を反応スキームで示すと、概略以下のようになる。

[0018] [化6]



[0019] 上記スキーム中の還元反応としては、種々の水素化反応により実施可能であるが、中でもパラジウム等の貴金属触媒を用いた水素ガスによる接触水素化反応が好適である。

還元反応は、通常、エタノール等の反応溶媒中、通常室温で行われる。反応時間は、通常、10～20時間程度である。収率は通常65～85%位である。

[0020] 続いて、窒素-窒素結合の切断を行うが、この反応は常法に従い、ヨウ化サマリウムを用いて行うのが好ましい。反応後の生成中間体はUV吸収が無く、単離の際に生成物の損失が懸念されるので、生成中間体の単離を行わずに、次の加水分解反応を行うのが好ましい。

ヨウ化サマリウムを用いた反応は、通常、THF-EtOH混合溶媒中、室温で行われる。反応時間は、通常、数十分程度ある。

加水分解反応は、例えば、水酸化リチウム等の強アルカリを用い、通常、室温で数十分程度撹拌することにより達成される。2工程の通算収率は、通常、約70%位である。

[0021] 以上のように、キラルホスフィンオキシド類を用いる、本発明のN-アシルヒドラゾンのエナンチオ選択的アリル化反応は、効率的なα-アミノ酸誘導体の合成手法を提

供するものであるということが出来る。

発明の効果

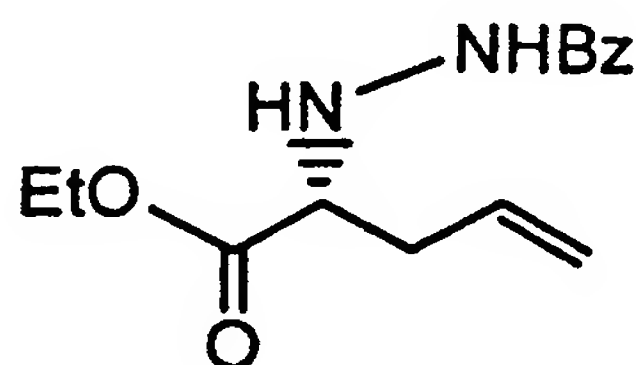
- [0022] 本発明の製造法によれば、エナンチオ選択的にアリル化されたN-アシルヒドラジンが効率的に得られるという点において、本発明は顕著な効果を奏する。また、得られたアリル化されたN-アシルヒドラジンの中には、比較的入手が困難なD-アロイソロイシンの前駆体となるものもあり、該前駆体からは、D-アロイソロイシンが比較的容易に且つ収率良く得られるので、本発明は、実用的な α -アミノ酸誘導体の合成手法を提供し得るものであるという点においても顕著な効果を奏する。

発明を実施するための最良の形態

- [0023] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

実施例 1

- [0024] (R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-ペンテノエートの合成
[化7]



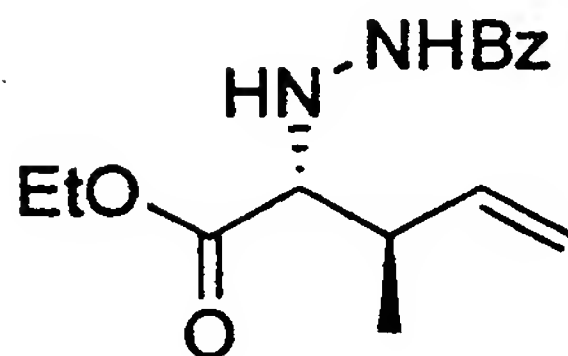
N-ベンゾイルヒドラゾノ酢酸エチルエステル (22.0mg, 0.1mmol) と (S)-BINA Pジオキシド (130.9mg, 0.2mmol) の塩化メチレン溶液 (1.5mL) を -78°C まで冷却し、これにアリルトリクロロシラン ($22\mu\text{L}$, 0.15mmol) の塩化メチレン溶液 (0.5mL) を加えた。同温度において12時間攪拌した後、トリエチルアミン ($60\mu\text{L}$, 0.5mmol) の無水エタノール溶液 (0.3mL) を添加して反応を停止し、室温まで昇温させた。反応液を塩化メチレンで3回抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで単離、精製(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)し、(R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-ペンテノエートを得た (23.6mg, 収率: 91%, 98%)

ee)。

実施例 2

[0025] (2R, 3R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3-メチル-4-ペンテノエートの合成

[化8]



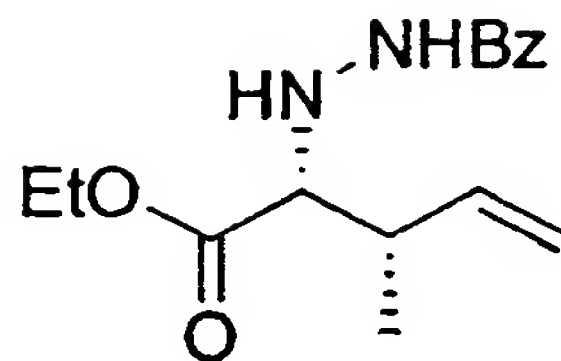
実施例1において、アリルトリクロロシランの代りに、Z-クロチルトリクロロシランを用いた以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、(2R, 3R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3-メチル-4-ペンテノエートを得た(収率:96%、syn/anti=<1/>99、96%ee)。

$[\alpha]_D^{27} +117.1$ (c0.13, CHCl_3 , 95%ee); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.22 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.60 (sext, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.59 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.88-3.95 (br, 1H), 4.09-4.29 (m, 2H), 5.07 (brd, 1H, $J=10.5\text{Hz}$), 5.08 (brd, 1H, $J=17.3\text{Hz}$), 5.78 (ddd, 1H, $J=8.5, 10.5, 17.5\text{Hz}$), 7.33-7.57 (m, 3H), 7.64-7.83 (m, 2H), 7.90 (brs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 14.3, 16.9, 39.8, 61.0, 67.9, 108.3, 116.7, 126.9, 128.7, 131.9, 138.9, 167.1, 172.4; IR (neat) 3288, 2981, 1733, 1705, 1404, 1200, 1029, 921, 694 cm^{-1} ; HPLC (CHIRALPAK OD, 0.46cm ϕ 25cmL, ヘキサン/2-プロパノール=9/1, 流速:1.0mL/min, UV検出:254nm) $t_R = 9.1$ 分 (2R, 3R), $t_R = 10.7$ 分 (2S, 3S)。

実施例 3

[0026] (2R, 3S)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3-メチル-4-ペンテノエートの合成

[化9]



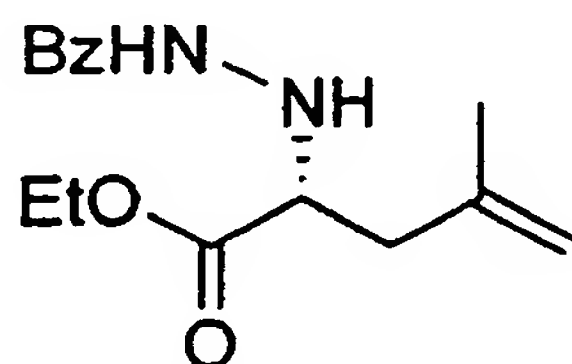
実施例1において、アリルトリクロロシランの代りに、E-クロチルトリクロロシランを用いた以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い、(2R, 3S)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3-メチル-4-ペンテノエートを得た(収率:92%、syn/anti=98/2、>99%ee)。

$[\alpha]_D^{27} +36.0$ (c0.11, CHCl_3 , 89%ee); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.08(d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.22(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.70–2.81(m, 1H), 3.72(brd, 1H, $J=4.2\text{Hz}$), 4.08–4.26(m, 2H), 5.14(brd, 1H, $J=10.5\text{Hz}$), 5.16(brd, 1H, $J=18.5\text{Hz}$), 5.34(brs, 1H), 5.90(ddd, 1H, $J=6.5, 10.1, 17.1\text{Hz}$), 7.33–7.47(m, 3H), 7.63–7.67(m, 2H), 7.86(brs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 14.2, 14.4, 38.7, 61.0, 66.7, 116.2, 126.9, 128.6, 131.9, 132.5, 138.9, 166.8, 172.3; IR(neat) 3292, 3068, 2979, 1733, 1557, 1201, 920, 696cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14. Found: C, 64.95; H, 7.24; N, 10.09; HPLC(CHIRALPAKOD, 0.46cm ϕ 25cmL, ヘキサン/2-プロパノール=19/1, 流速:1.0mL/min, UV検出:254nm) $t_R=14.7$ 分(2R, 3S), $t_R=16.5$ 分(2S, 3R)。

実施例 4

[0027] (R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-メチル-4-ペンテノエートの合成

[化10]



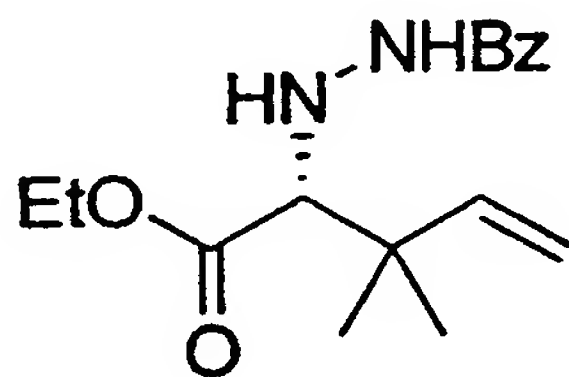
実施例1において、アリルトリクロロシランの代りに、メタリルトリクロロシランを用い、反応時間を6時間とした以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い(R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-メチル-4-ペンテノエートを得た(収率:83%、94%ee)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.20(d, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.81(s, 3H), 2.33(dd, 1H, 9.7, 14.0Hz), 2.98(dd, 1H, $J=4.1, 14.0\text{Hz}$), 3.88(brs, 1H), 4.03-4.20(m, 2H), 4.85(brd, 2H, $J=12.7\text{Hz}$), 7.33-7.46(m, 3H), 7.66-7.69(m, 2H), 8.14(br, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ 14.1, 21.6, 39.4, 60.2, 61.1, 114.6, 126.9, 128.6, 131.9, 132.5, 140.6, 167.0, 173.0; IR(neat) 3297, 2924, 1726, 1639, 1466, 1384, 1027, 693, 610 cm^{-1} ; HPLC(CHIRALPAK OD, 0.46cm ϕ 25cmL, ヘキサン/2-プロパノール=9/1, 流速:1.0mL/min, UV検出:254nm) $t_R=8.7$ 分(R), $t_R=11.4$ 分(S)。

実施例 5

[0028] (R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3, 3'-ジメチル-4-ペンテノエートの合成

[化11]



実施例1において、アリルトリクロロシランの代りに、プレニルトリクロロシランを用いた以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い(R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3, 3'-ジメチル-4-ペンテノエートを得た(収率:57%、32%ee)。

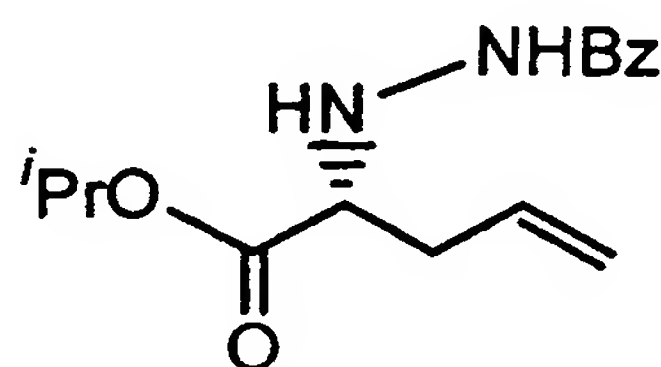
^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.09(t, 3H), 1.11(s, 3H), 1.21(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.56(s, 1H), 4.17(ddq, 1H, $J=2.0, 3.7, 7.1$), 5.08(d, 1H, $J=17.3\text{Hz}$), 5.10(d, 1H, $J=10.2\text{Hz}$), 5.93(dd, 1H, $J=10.3, 17.3\text{Hz}$), 7.33-7.63(m, 7H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 14.3, 22.1, 25

. 3, 39. 6, 60. 8, 70. 9, 113. 7, 126. 8, 128. 6, 131. 9, 132. 5, 144. 0, 167. 2, 171. 9; IR(neat) 3297, 2924, 1726, 1638, 1466, 1384, 1027, 693, 610 cm^{-1} ; (CHIRALPAK OD, 0. 46 cm ϕ 25 cmL , ヘキサン/2-プロパノール=9/1, 流速:0. 3 mL/min , UV検出:254 nm) $t_{\text{R}}=25. 6$ 分(R), $t_{\text{R}}=28. 8$ 分(S)。

実施例 6

[0029] (R)-イソプロピル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-ペンテノエートの合成

[化12]



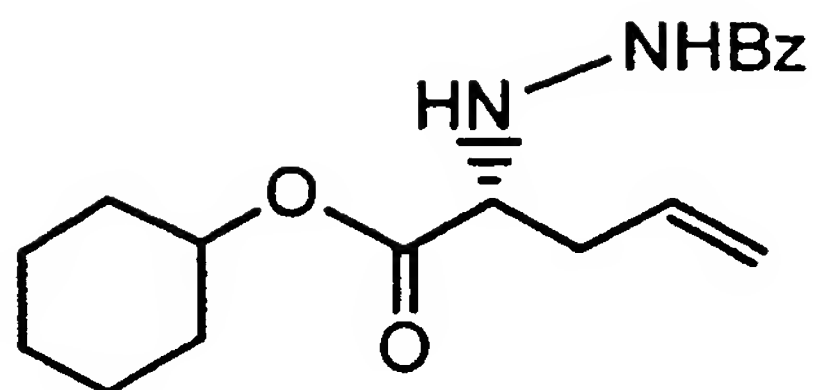
実施例1において、N-ベンゾイルヒドラゾノ酢酸エチルエステルの代りに、N-ベンゾイルヒドラゾノ酢酸イソプロピルエステルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い(R)-イソプロピル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-ペンテノエートを得た(収率:70%、97%ee)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +37. 6$ (c0. 30, CHCl_3 , 97%ee); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1. 19(d, 6H, $J=5. 7\text{Hz}$), 2. 37-2. 47(m, 1H), 2. 52-2. 59(m, 2H), 3. 75(dd, 1H, $J=5. 2, 7. 2\text{Hz}$), 4. 46(brs, 1H), 4. 98-5. 23(m, 2H), 5. 74-5. 88(m, 1H), 7. 34-7. 48(m, 3H), 7. 66-7. 69(m, 2H), 8. 07(brs, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 21. 8, 35. 1, 62. 1, 68. 9, 119. 0, 126. 9, 128. 7, 131. 9, 132. 4, 132. 7, 166. 8, 172. 0; IR(neat) 3302, 2981, 1730, 1643, 1464, 1105, 694 cm^{-1} 。

実施例 7

[0030] (R)-シクロヘキシル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-ペンテノエートの合成

[化13]



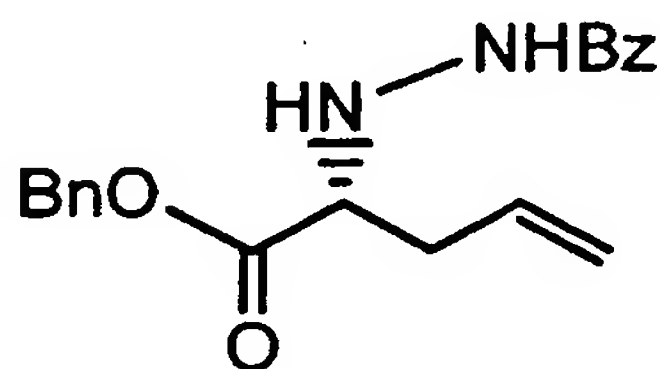
実施例1において、N-ベンゾイルヒドラゾノ酢酸エチルエステルの代りに、N-ベンゾイルヒドラゾノ酢酸シクロヘキシルエステルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い(R)-シクロヘキシル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-ペンテノエートを得た(収率:28%、98%ee)。

$[\alpha]_D^{29} + 32.3$ (c0.11, CHCl_3 , 98%ee); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.15–1.49 (m, 6H), 1.64–1.69 (m, 2H), 1.77–1.79 (m, 2H), 2.42–2.49 (m, 1H), 2.57–2.62 (m, 1H), 3.81 (brs, 1H), 4.76–4.83 (m, 1H), 5.12–5.23 (m, 2H), 5.76–5.86 (m, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.42–7.48 (m, 1H), 7.67–7.70 (m, 2H), 8.18 (brs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 23.6, 25.2, 31.5, 35.0, 62.1, 73.9, 77.2, 119.2, 120.7, 132.1, 132.2, 132.5, 162.6, 166.7; IR (neat) 3293, 1734, 1651, 1541, 1070, 669 cm^{-1} 。

実施例 8

[0031] (R)-ベンジル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-ペンテノエートの合成

[化14]



実施例1において、N-ベンゾイルヒドラゾノ酢酸エチルエステルの代りに、N-ベンゾイルヒドラゾノ酢酸ベンジルエステルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い(R)-ベンジル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-ペンテノエートを得た(収率:12%、91%ee)。

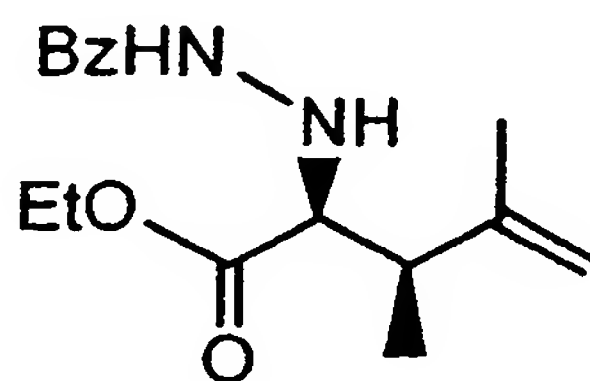
$[\alpha]_D^{24} - 636.2$ (c0.04, CHCl_3 , 91%ee); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.

4.3–2.50(m, 1H), 2.56–2.65(m, 1H), 3.87–3.91(m, 1H), 3.83–4.02(br, 1H), 5.06–5.24(m, 4H), 5.71–5.82(m, 1H), 7.20–7.62(m, 10H), 8.11(brs, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 34.8, 62.2, 67.9, 77.2, 119.4, 126.9, 127.0, 128.4, 128.5, 128.66, 128.69, 132.1, 132.3, 135.3, 166.8, 171.9; IR (neat) 3327, 2346, 1736, 1633, 1092, 916, 800, 752, 692 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70.35; H, 6.21; N, 8.64. Found: C, 70.31; H, 6.27; N, 8.65.

実施例 9

[0032] (2S, 3R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3, 4-ジメチル-4-ペンテノエートの合成

[化15]



実施例1において、アリルトリクロロシランの代りにE-2-メチル-2-ブテニルトリクロロシランを、また(S)-BINAPジオキシドの代りに(R)-Tol-BINAPジオキシドを用いた以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い(2S, 3R)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3, 4-ジメチル-4-ペンテノエートを得た(収率:80%、syn/anti=98/2、96%ee)。

$[\alpha]_D^{28}$ -64.1 (c0.10, CHCl_3 , 96%ee); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.09(d, 3H, J=7.0Hz), 1.23(t, 3H, J=7.0Hz), 1.87(s, 3H), 2.68(qd, 1H, J=7.0Hz), 3.26(br, 1H), 3.87(d, 1H, J=4.8Hz), 4.08–4.26(m, 2H), 4.87(brs, 1H), 4.97(brs, 1H), 7.33–7.54(m, 3H), 7.63–7.66(m, 2H), 7.89(brs, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 13.6, 14.2, 21.5, 41.6, 61.1, 64.1, 77.2, 113.0, 126.8, 128.7, 132.0, 145.5, 166.7, 172.5; IR (neat) 3296, 2976, 1734, 1647, 1460, 1198, 901, 712 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 65.88; H, 7.63; N, 9.52. Found: C, 66.1

8;H, 7.64;N, 9.65;HPLC(CHIRALPAKOD, 0.46cm ϕ 25cmL, ヘキサン/2-プロパノール=9/1, 流速:0.8mL/min, UV検出:254nm) t_R = 8.7分(2S, 3R), t_R = 10.0分(2R, 3S)。

実施例 10

[0033] (2S, 3S)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3, 4-ジメチル-4-ペンテノエートの合成

[化16]



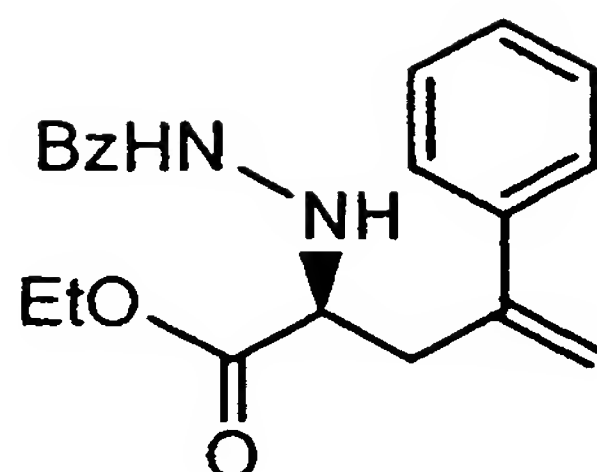
実施例1において、アリルトリクロロシランの代りにZ-2-メチル-2-ブテニルトリクロロシランを、また(S)-BINAPジオキンドの代りに(R)-Tol-BINAPジオキンドを用いた以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い(2S, 3S)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3, 4-ジメチル-4-ペンテノエートを得た(収率:80%、syn/anti=<1/>99、81%ee)。

$[\alpha]_D^{25}$ -74.8 (c0.15, CHCl_3 , 72%ee); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.04(d, 3H, J=7.1Hz), 1.22(t, 3H, J=7.1Hz), 1.80(s, 3H), 2.62(qd, 1H, J=7.1, 9.2Hz), 3.77(d, 1H, J=9.2Hz), 4.27(qd, 2H, J=1.1, 7.1Hz), 4.90(d, 1H, J=6.1Hz), 4.91(d, 1H, J=6.1Hz), 7.34-7.48(m, 4H), 7.64-7.68(m, 2H), 8.06(br, 1H); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ 14.3, 16.3, 18.3, 42.8, 61.1, 65.8, 77.2, 114.1, 127.0, 128.7, 132.1, 145.3, 167.4, 172.5; IR(neat) 3311, 1734, 1651, 1458, 1093, 903, 696 cm^{-1} ; HPLC(CHIRALPAK OD, 0.46cm ϕ 25cmL, ヘキサン/2-プロパノール=9/1, 流速:0.8mL/min, UV検出:254nm) t_R = 8.7分(2R, 3R), t_R = 10.4分(2S, 3S)。

実施例 11

[0034] (S)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-フェニル-4-ペンテノエートの合成

[化17]



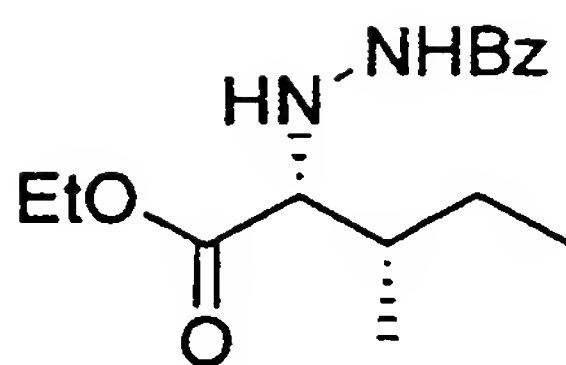
実施例1において、アリルトリクロロシランの代りに2-フェニル-2-プロペニルトリクロロシランを、また(S)-BINAPジオキシドの代りに(R)-Tol-BINAPジオキシドを用いた以外は、実施例1と同様にして反応及び後処理を行い(S)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-4-フェニル-4-ペンテノエートを得た(収率:50%、95%ee)。
 $[\alpha]_D^{28} -36.5$ (c0.11, CHCl_3 , 97%ee); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.19 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.82 (dd, 1H, $J=8.3, 14.3\text{Hz}$), 3.05 (dd, 1H, $J=4.6, 14.3\text{Hz}$), 3.70-3.83 (m, 1H), 3.70-4.03 (br, 1H), 4.07 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 5.26 (brs, 1H), 5.38 (brs, 1H), 7.19-7.45 (m, 8H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.88 (brs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 14.1, 36.8, 61.3, 77.2, 116.3, 126.9, 127.9, 128.5, 128.6, 132.0, 132.3, 139.9, 143.7, 162.3, 166.6; IR (neat) 3342, 2927, 1655, 1460, 1093, 474 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70.50; H, 6.68; N, 8.27. Found: C, 70.99; H, 6.55; N, 8.28; HPLC (CHIRALPAK OD, 0.46cm ϕ 25cmL, ヘキサン/2-プロパノール=9/1, 流速:2.0mL/min, UV検出:254nm) $t_R = 5.9$ 分(R), $t_R = 17.1$ 分(S)。

[0035] 参考例1 オレフィン基還元反応:

(2R, 3S)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3-メチル-4-ペンテノエート(116mg, 0.4mmol)のエタノール溶液(5mL)に10%パラジウム活性炭(20mg)を加え、室温下にて12時間攪拌した。反応溶液を濾過し、パラジウム活性炭をエタノール(15mL)で洗浄した。濾液と洗浄液を併せて溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製、単離し、(2R, 3S)-エチル 2-(N'-ベンゾイルヒドラジノ)-3-メチルペンタノエートを得た(80m

g, 収率:70%)。

[化18]



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 0.94 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.17–1.33 (m, 1H), 1.21 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.52–1.62 (m, 1H), 1.83–1.92 (m, 1H), 3.63 (d, 1H, $J=4.15\text{Hz}$), 4.07–4.22 (m, 2H), 4.22–5.00 (brs, 1H), 7.32–7.36 (m, 2H), 7.41–7.45 (m, 1H), 7.65–7.70 (m, 2H), 8.02 (brs, 1H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 11.8, 14.2, 14.9, 26.2, 36.7, 60.9, 67.0, 126.8, 128.6, 131.8, 132.6, 166.8, 173.2; IR (neat) 3311, 2968, 1732, 1651, 1604, 1579, 1403, 1201, 1094, 845, 694 cm^{-1} 。

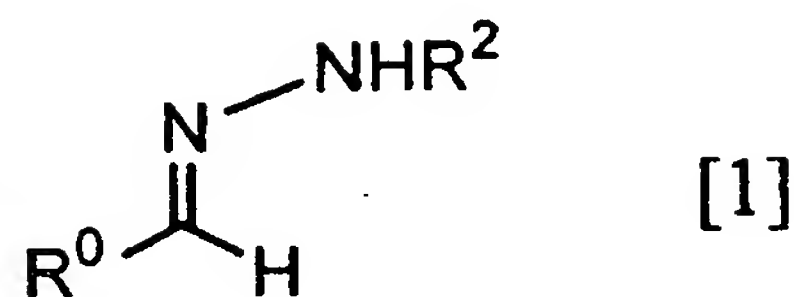
産業上の利用可能性

[0036] 本発明の方法により効率的に得られるエナンチオ選択的にアリル化されたN-アシルヒドラゾンの中には、比較的入手が困難なD-アロイソロイシンの前駆体となるものもある。本発明の方法により得られる上記前駆体からは、D-アロイソロイシンが比較的容易に且つ収率良く得られる。従来のアロイソロイシンの合成手法は、何れも実用面では改善の余地があるので、実用的な α -アミノ酸誘導体の合成手法を提供し得るものであるという点において本発明は利用価値が高い。

請求の範囲

[1] 一般式[1]

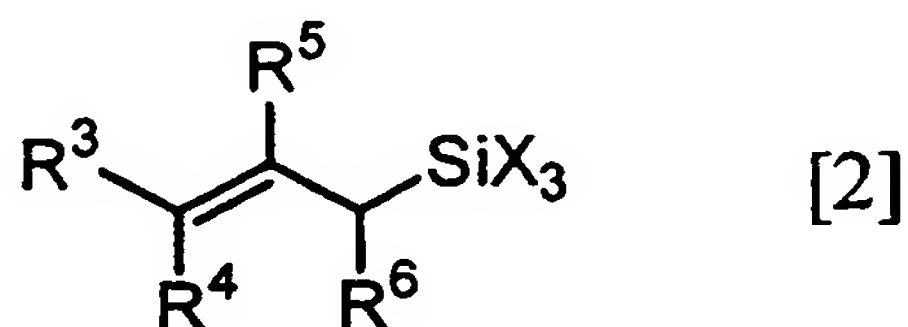
[化19]



[式中、 R^0 は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基又は $-\text{COOR}^1$ (但し、 R^1 は炭化水素基を表す。)を表し、 R^2 はアシル基を表す。]

で示されるN-アシルヒドラゾンと、一般式[2]

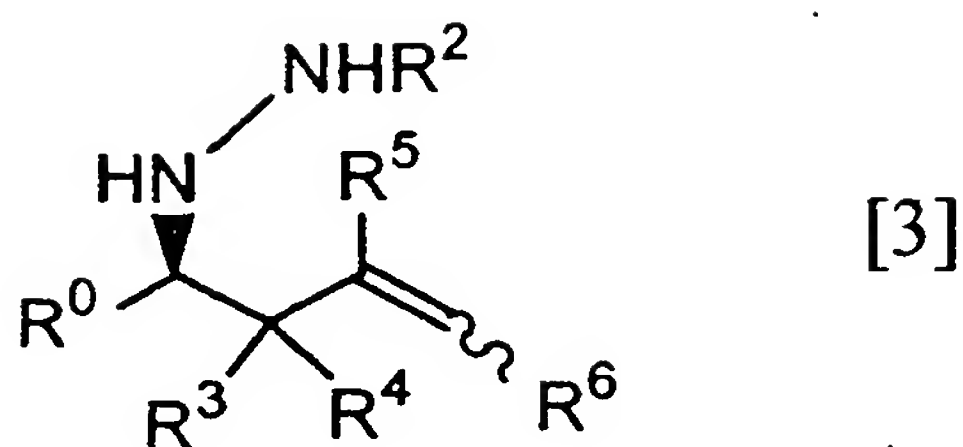
[化20]



(式中、 R^3 及び R^4 は共に水素原子を表すか、或いは何れか一方は水素原子を表し、他方は炭化水素基を表す。 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して水素原子又は炭化水素基を表す。また、 R^4 と R^6 とでアルキレン環又は複素環を形成していてもよい。3個のXは、その何れもが塩素原子又は臭素原子を表すか、又は3個の内の2つが塩素原子又は臭素原子を表し、残りの1つがアルキル基を表す。)

で示されるアリル化試薬とを、キラルホスフィンオキシド類の存在下で反応させることを特徴とする、一般式[3]

[化21]

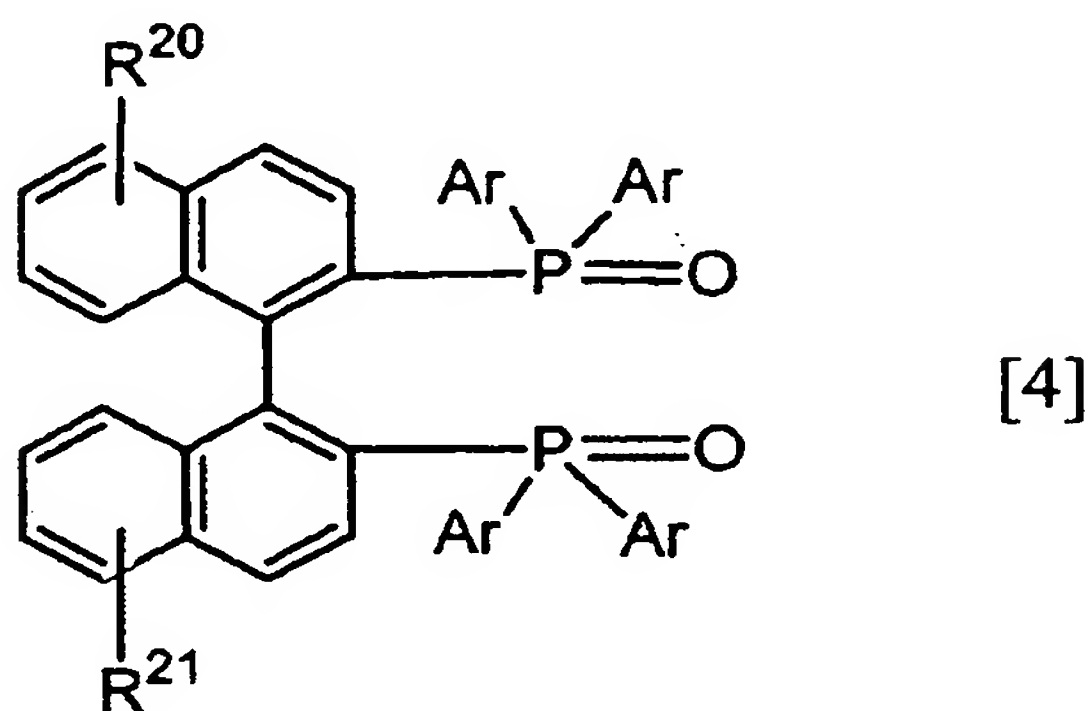


(式中、 R^0 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は前記と同じ。)

で示される、エナンチオ選択的にアリル化されたN-アシルヒドラジンの製造方法。

- [2] 一般式[1]及び一般式[3]における R^0 が $-\text{COOR}^1$ (但し、 R^1 は炭化水素基を表す。)である請求項1に記載の製造方法。

- [3] キラルホスフィンオキシド類が、下記一般式[4]
[化22]



(式中、 R^{20} 及び R^{21} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルコキシ基又はハロゲン原子を表し、Arはアリール基を表す。)

で示される、(R)-又は(S)-の2, 2'-ビス(ジアリールホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルジオキシド類である請求項1又は2に記載の製造方法。

- [4] 一般式[4]における R^{20} 及び R^{21} が何れも水素原子である、請求項3に記載の製造方法。
- [5] 一般式[4]におけるArがフェニル基である請求項3又は4に記載の製造方法。
- [6] 一般式[4]におけるArがトリル基である請求項3又は4に記載の製造方法。
- [7] ホスフィン類を添加剤として反応系に加える、請求項1〜6の何れかに記載の製造方法。

- [8] ホスフィン類が、トリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン又はアルキルジアリールホスフィンである請求項7に記載の製造方法。
- [9] 一般式[2]で表されるアリル化試薬がクロチルトリクロロシランである、請求項1〜8の何れかに記載の製造方法。
- [10] 一般式[2]で表されるアリル化試薬が2-メチル-2-ブテニルトリクロロシランである、請求項1〜8の何れかに記載の製造方法。
- [11] 一般式[2]で表されるアリル化試薬がアリルトリクロロシランである、請求項1〜8の何れかに記載の製造方法。
- [12] 請求項1〜9の何れかに記載の製造方法に係る不斉アリル化反応を鍵反応とする、アロイソロイシンの製造方法

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07C241/02, 227/04, 227/18, 229/08, 243/38//C07B61/00,
C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07C241/02, 227/04, 227/18, 229/08, 243/38//C07B61/00,
C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	Chikako OGAWA, Masaharu SUGIURA, Osamu KOBAYASHI, "Chusei Haiigata Yuki Shokubai o Mochiiru Koritsuteki α -Amino Acid Goseiho no Kaihatsu", CSJ: The Chemical Society of Japan Koen Yokoshu, 11 March, 2004 (11.03.04), Vol.84, No.2, page 1270	1-5, 9, 11, 12
A	FERRARIS Dana et al., "Catalytic, Enantioselective Alkylations of N,O-Acetals", J.Org.Chem., 1999, Vol.64, pages 2168 to 2169	1-12
A	Tomoko HAMADA et al., "Catalytic Asymmetric Allylation of Hydrazono Esters in Aqueous Media by Using ZnF ₂ -Chiral Diamine", Angew. Chem.Int.Ed., 2003, Vol.42, pages 3927 to 3930	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May, 2005 (11.05.05)

Date of mailing of the international search report

31 May, 2005 (31.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C241/02, 227/04, 227/18, 229/08, 243/38 // C07B61/00, C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C241/02, 227/04, 227/18, 229/08, 243/38 // C07B61/00, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、CASREACT (STN)、REGISTRY (STN)、JSTPlus (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	小川知杏子, 杉浦正晴, 小林修, ‘中性配位型有機触媒を用いる効率的 α -アミノ酸合成法の開発’ 日本化学会講演予稿集, 2004. 03. 11, Vol. 84, No. 2, p. 1270	1-5, 9, 11, 12
A	FERRARIS Dana et al., ‘Catalytic, Enantioselective Alkylations of N,O-Acetals’ J. Org. Chem., 1999, Vol. 64, pp. 2168-2169	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 05. 2005

国際調査報告の発送日

31. 5. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 達也

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

3445

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	TOMOKO Hamada et al., 'Catalytic Asymmetric Allylation of Hydrazono Esters in Aqueous Media by Using ZnF_2 -Chiral Diamine' Angew. Chem. Int. Ed., 2003, Vol. 42, pp. 3927-3930	1 - 1 2